

普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗血管性痴呆的临床观察

张 潇*, 曾鼎华(四川省医学科学院/四川省人民医院神经内科, 成都 610000)

中图分类号 R741.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0649-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.20

摘要 目的:探讨普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗血管性痴呆(VD)的有效性和安全性。方法:采用回顾性研究法,收集2013年5月—2015年2月在我院神经内科治疗的88例VD患者的临床资料,按治疗方案不同分为观察组和对照组,各44例。两组患者均给予控制血压和血糖、抗凝等常规治疗;在此基础上,对照组患者于每日睡前口服瑞舒伐他汀钙片20 mg;观察组患者在对照组治疗基础上餐后口服普罗布考片0.5 g, bid。两组患者均连续治疗3个月。比较两组患者治疗前后简易智能状态检测量表(MMSE)和日常生活能力量表(ADL)评分,血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、IL-1 β 、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平,以及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者MMSE和ADL评分、血清SOD水平均较治疗前明显升高,血清TC、TG、LDL-C、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MDA水平均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组患者上述指标均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者HDL-C水平在治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:普罗布考联合瑞舒伐他汀较单用瑞舒伐他汀更能有效降低VD患者的血脂、血清炎症因子和氧化应激指标水平,提高患者的认知功能和生活质量,且安全性较好。

关键词 普罗布考;瑞舒伐他汀;联合用药;血管性痴呆;血脂;炎症;氧化应激

Clinical Observation of Probuco Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Vascular Dementia

ZHANG Xiao, ZENG Dinghua (Dept. of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effectiveness and safety of probuocol combined with rosuvastatin in the treatment of vascular dementia (VD). **METHODS:** In retrospective study, clinical information of 88 VD patients selected from neurology department of our hospital during May 2013-Feb. 2015 were divided into observation group and control group according to therapy plan, with 44 cases in each group. Both groups received conventional treatments such as controlling blood pressure and blood glucose, anticoagulation. Control group was additionally given Rosuvastatin calcium tablets orally 20 mg, at bedtime; observation group was additionally given Probuco tablet 0.5 g, bid, after meal, on the basis of control group. Both groups received treatment for consecutive 3 months. MMSE and ADL score were compared between 2 groups before and after treatment as well as the levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C, CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 β , SOD and MDA. The occurrence of ADR was also observed. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). Compared to before treatment, MMSE and ALD score, serum SOD level of 2 groups were increased significantly, while serum levels of TC, TG, LDL-C, CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 β and MDA were decreased significantly after treatment, with statistical significance ($P<0.05$). Above indexes of observation group were significantly better than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in HDL-C level between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Probuco combined with rosuvastatin is better than rosuvastatin alone in reducing blood lipid, serum inflammatory factors and oxidant stress indexes levels, improving cognitive function and quality of life with good safety.

KEYWORDS Probuco; Rosuvastatin; Drug combination; Vascular dementia; Blood lipid; Inflammation; Oxidative stress

血管性痴呆(VD)是由于心脑血管疾病引发脑组织缺血缺氧或出血性脑损伤,最终导致患者认知、记忆力、语言、人格及情感交流功能减弱或丧失的一种疾病,是仅次于阿尔茨海默病(AD)导致痴呆的第二大病因^[1]。VD包括多梗死性痴呆、关键部位单一梗死性痴呆、大面积脑梗死性痴呆、Binswanger病、出血性痴呆、混合性痴呆、家族性脑淀粉样血管病、低压灌注型痴呆等8种临床类型^[2-3]。VD的发病机制尚不清楚,目前较多研究发现

脑组织炎症反应及氧化应激损伤在VD的病程进展中发挥了重要的作用^[4-5]。普罗布考是一种具有调脂功能的人工抗氧化药物,可有效降低血清炎症因子水平,抑制机体氧化应激能力,减轻组织器官损伤;其联合他汀类药物在稳定和逆转动脉粥样硬化斑块、降低胆固醇水平等方面明显优于单用他汀类药物^[6-7]。目前,已有较多动物实验表明,普罗布考可明显改善VD大鼠的认知功能,降低氧化应激水平,抑制神经元凋亡,提高其学习记忆功能^[8]。鉴于此,本研究探讨了普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗VD的有效性和安全性,旨在为VD的临床

* 主治医师,硕士。研究方向:偏头痛治疗。电话:028-88424446。E-mail:13808174314@139.com

治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合VD的诊断标准^[9];(2)年龄为50~80岁;(3)头颅CT和磁共振成像(MRI)证实为多发性脑梗死病灶;(4)发病3个月内伴有痴呆,病情持续3个月以上;(5)缺血指数量表(Hachinski)评分>7分;(6)简易智能状态检测量表(MMSE量表)评分为10~20分;(7)患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)AD、混合性痴呆或神经变性疾病引起的痴呆;(2)语言表达障碍或重度失语者;(3)伴有心、肝、肾严重功能不全或严重胃肠道疾病者;(4)酒精、毒品或其他精神药物依赖者;(5)存在普罗布考应用禁忌证(如:新近心肌梗死、严重室性心律失常、Q-T间期延长、血钾或血镁过低等)者;(6)治疗过程中依从性较差、自行退出治疗或改用其他药物者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,采用回顾性研究法,收集2013年5月—2015年2月在我院神经内科治疗的88例VD患者的临床资料,按治疗方案不同分为观察组和对照组,各44例。两组患者的年龄、性别、病程、合并症、吸烟饮酒史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=44$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=44$)

组别	年龄,岁	性别 (男/女),例	病程,年	合并症,例					吸烟,例	饮酒,例
				高血脂	高血压	糖尿病	慢性阻塞性肺病	周围血管疾病		
观察组	65.8±12.6	24/20	2.1±0.8	15	13	7	3	5	23	13
对照组	63.2±11.5	21/23	2.3±0.7	10	16	4	6	4	19	17
t/χ^2	1.01	0.41	1.25	1.40	0.46	0.94	1.11	0.12	0.73	0.81
P	0.31	0.52	0.22	0.24	0.50	0.33	0.29	0.73	0.39	0.37

1.3 治疗方法

两组患者均给予常规治疗,包括控制血压、血糖,口服阿司匹林肠溶片100 mg抗凝。在此基础上,对照组患者于每日睡前口服瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康制药有限公司,注册证号:国药准字J20120005,规格:10 mg)20 mg;观察组患者在对照组治疗基础上餐后口服普罗布考片(颈复康药业集团有限公司,批准文号:国药准字H10960161,规格:0.25 g)0.5 g, bid。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 观察指标

(1)评定两组患者治疗前后的MMSE评分和日常生活能力量表(ADL)评分^[9]。(2)测定两组患者治疗前后的血脂水平,包括血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。(3)采用免疫比浊法测定两组患者血清C反应蛋白(CRP)水平,检测试剂盒由北京诺为信兴业科技有限公司提供;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿

瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)和IL-1 β 水平,检测试剂盒由北京邦定生物医学技术有限公司提供。(4)采用双抗体夹心ELISA法测定两组患者治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,检测试剂盒由上海沪峰生物科技有限公司提供;采用硫代巴比妥酸显色法测定血清丙二醛(MDA)水平,检测试剂盒由英国朗道实验诊断有限公司提供。(5)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 来表示,采用 t 检验;计数资料以例或百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后认知功能和生活质量评分比较

治疗前,两组患者的MMSE和ADL评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的MMSE和ADL评分均明显高于治疗前,且观察组评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后认知功能和生活质量评分比较($\bar{x}\pm s, n=44, \text{分}$)

Tab 2 Comparison of cognitive function and quality score of life between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=44, \text{score}$)

组别	MMSE评分		ADL评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	16.25±1.74	23.56±1.86**	40.05±8.21	50.25±8.48**
对照组	16.78±1.35	20.26±1.75*	40.67±7.26	45.75±7.73*
t	1.60	8.57	0.38	2.60
P	0.11	<0.001	0.71	0.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,两组患者血清TC、TG、LDL-C和HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清TC、TG和LDL-C水平均明显低于治疗前,且观察组水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者血清HDL-C水平在治疗前后及组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清CRP、TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清CRP、TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平均明显低于治疗前,且观察组水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较

治疗前,两组患者血清SOD和MDA水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清SOD水平明显高于治疗前,MDA水平明显低于治疗前,且观察组水平明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表3 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s, n=44, \text{mmol/L}$)

Tab 3 Comparison of blood lipid level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=44, \text{mmol/L}$)

组别	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.97±0.62	3.56±0.57**	2.13±0.59	1.51±0.58**	3.29±0.64	2.12±0.54**	1.16±0.83	1.25±0.80
对照组	4.87±0.75	4.32±0.65*	2.19±0.63	1.89±0.60*	3.36±0.65	2.65±0.73*	1.14±0.65	1.20±0.86
t	0.68	5.83	0.46	3.02	0.51	3.87	0.12	0.30
P	0.50	<0.001	0.65	<0.001	0.61	<0.001	0.90	0.76

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=44$)

Tab 4 Comparison of inflammatory factors level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=44$)

组别	CRP,mg/L		TNF- α ,pg/mL		IL-6,ng/L		IL-1 β ,ng/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.15±3.08	5.76±2.13**	304.35±16.75	185.26±15.23**	295.35±24.52	228.76±28.85**	163.68±20.52	128.76±18.75**
对照组	11.85±3.35	7.73±2.30*	310.46±15.64	209.83±15.37*	290.46±26.86	257.86±26.73*	160.85±25.86	145.86±19.53*
t	0.44	4.37	1.77	7.53	0.89	4.96	0.62	4.31
P	0.66	<0.001	0.08	<0.001	0.37	<0.001	0.54	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

表5 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=44$)

Tab 5 Comparison of oxidant stress indexes level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=44$)

组别	SOD,U/mL		MDA, $\mu\text{mol/mL}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62.25±9.74	96.56±10.26*	8.85±1.60	5.25±1.58**
对照组	65.78±8.35	73.38±12.35*	9.26±1.56	7.75±1.73*
t	1.81	9.77	1.22	7.08
P	0.07	<0.001	0.23	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中,两组各有少数患者发生心绞痛、恶心呕吐、胸闷和发热症状,经对症治疗后均明显改善,未见严重的不良事件发生。观察组患者的不良反应发生率为15.9%,对照组为13.6%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

表6 两组患者不良反应发生情况比较($n=44$)

Tab 6 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups($n=44$)

组别	心绞痛		恶心呕吐		胸闷		发热		不良反应发生率,%
	例数	占比,%	例数	占比,%	例数	占比,%	例数	占比,%	
观察组	1	2.3	3	6.8	1	2.3	2	4.5	15.9
对照组	1	2.3	2	4.5	2	4.5	1	2.3	13.6
χ^2									0.09
P									1.00

3 讨论

随着人口老龄化程度的加剧,心脑血管疾病的发生率逐年上升。VD作为一种脑血管疾病继发性认知功能障碍,其发生率也随之上升。VD的危险因素有3类:脑

血管性因素、人口统计学因素和基因遗传学因素,其中脑血管性因素包括高血压、高血脂、糖尿病、脑小血管病变、心脏病、炎症、载脂蛋白及维生素水平等;而人口统计学因素(如年龄、性别等)和基因遗传学因素均为VD无法干预的因素,故VD的防治重点在于控制脑血管性因素^[10]。

有研究表明,炎症反应和氧化应激在急性卒中继发性神经损伤中发挥着重要的作用,脑缺血和再灌注损伤时,内皮细胞和周围神经元被激活并释放TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子,而TNF- α 、IL-1 β 是触发炎症级联反应的关键细胞因子,可诱发大量炎症因子的释放,促使炎症细胞、炎症因子及代谢产物向损伤脑组织聚集,导致损伤区脑血管再闭塞,诱发“无再流”现象,而白细胞也可进一步释放蛋白酶等直接损伤脑组织^[11-12]。VD患者血清IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子水平明显高于健康人群,因而抗炎治疗能有效改善VD患者的认知功能^[13]。另有研究显示,脑组织缺血缺氧可激活患者体内花生四烯酸系统及黄嘌呤氧化酶系统,导致氧自由基以“瀑布爆发”形式大量释放,致使脑组织氧化反应过度及脂质过氧化,进而损伤神经元,而大量氧自由基的产生可明显降低SOD、维生素C、维生素E等抗氧化成分水平,升高MDA水平,最终导致脑组织氧化应激损伤的恶性循环^[14]。

瑞舒伐他汀是一种新型调脂药,能选择性抑制肝胆固醇合成的限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶还原酶,减少肝合成脂蛋白,增强LDL-C受体的表达,降低血清胆固醇水平^[15]。普罗布考具有较强的降脂、抗氧化作用,可显著减少胆固醇的合成,促进胆固醇的降解,从而使血清胆固醇和低密度脂蛋白(LDL)水平降低^[16];能有效

抑制 LDL 氧化修饰为氧化修饰型低密度脂蛋白 (ox-LDL), 此为稳定或逆转动脉粥样斑块的重要作用机制^[17]。其还可有效清除氧自由基, 减轻组织器官氧化应激损伤, 联合他汀类药物治疗动脉粥样硬化、急性脑梗死和急性冠脉综合征等具有较好的疗效和安全性^[18]。

本研究结果显示, 观察组患者治疗后的血清抗氧化指标 SOD 水平明显高于对照组, 血清过氧化物 MDA 的水平明显低于对照组, 同时观察组患者血清 TC、TG 和 LDL-C 水平明显低于对照组, 充分说明普罗布考与瑞舒伐他汀联用能有效降低 VD 患者的血脂水平, 减少脑组织氧自由基含量, 抑制氧化应激损伤。本研究结果还显示, 观察组患者治疗后的血清炎症因子水平明显低于对照组, 可能与普罗布考能明显抑制 P 选择素和细胞间黏附分子 1 的表达, 从而减少单核细胞在内皮下的黏附和渗透, 最终延缓炎症进展有关^[19]; 而联合他汀类药物是否能够加强抗炎作用, 尚需进一步研究。另外, 两组患者治疗后的 MMSE 和 ADL 评分均较治疗前明显提高, 且观察组评分明显高于对照组, 这可能是由于普罗布考分别从抗炎、抗氧化两条途径来延缓 VD 病情进展, 从而改善了患者的认知功能和生活质量。本研究中所有患者均顺利完成用药过程, 出现的药品不良反应经对症治疗后均明显改善, 总体不良反应发生率低, 说明普罗布考联合瑞舒伐他汀的临床安全性较好。

综上所述, 普罗布考联合瑞舒伐他汀较单用瑞舒伐他汀更能有效降低 VD 患者的血脂、血清炎症因子和氧化应激指标水平, 提高患者的认知功能和生活质量, 且安全性较好。然而本研究所纳入患者较少, 同时并未探究普罗布考长期服用的不良反应, 故所得结论仍需大样本、高质量的随机对照研究加以证实; 此外, 普罗布考对 VD 患者的具体作用机制和途径仍有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 王敏, 梁辉, 王桂华, 等. 参附注射液对血管性痴呆大鼠认知功能的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(12):1324-1325.
- [2] 王慧媛, 赵捷, 赵志刚. 血管性痴呆的药物治疗进展[J]. 中国药房, 2007, 18(23):1821-1823.
- [3] 田金州, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准: 研究用[J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329-331.
- [4] Utkan T, Yazir Y, Karson A, et al. Etanercept improves cognitive performance and increases eNOS and BDNF expression during experimental vascular dementia in streptozotocin-induced diabetes[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(2):135-146.
- [5] 张楠. 血管性痴呆的治疗进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(36):4239-4241.
- [6] 黄盼盼, 聂田, 张娟, 等. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者脂质代谢的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2):164-166.
- [7] 陈晓, 杨敏, 付睿, 等. 瑞舒伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉易损粥样硬化斑块的疗效临床随机对照研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(24):2799-2802.
- [8] 高凤超, 田新英, 陈翔, 等. 普罗布考对血管性痴呆大鼠行为学及海马区 bcl-2 和 bax 蛋白表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(7):636-639.
- [9] 王民. 奥拉西坦联合尼莫地平治疗血管性痴呆疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14):93-94.
- [10] Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes[J]. *Front Neurosci*, 2014, 8:375.
- [11] 乔晓鸣, 任世存. 血管性痴呆模型大鼠接受沙棘总黄酮后血清肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 1 β 的表达[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(36):5819-5824.
- [12] Wan P, Wang S, Zhang Y, et al. Involvement of dopamine D1 receptors of the hippocampal dentate gyrus in spatial learning and memory deficits in a rat model of vascular dementia[J]. *Pharmazie*, 2014, 69(9):709-710.
- [13] Liang J, Li F, Wei C, et al. Rationale and design of a multicenter, phase 2 clinical trial to investigate the efficacy of traditional Chinese medicine SaiLuoTong in vascular dementia[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10):2626-2634.
- [14] Wang H. Establishment of an animal model of vascular dementia[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5):1599-1603.
- [15] Chen J, Tan N, Liu Y, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in preventing contrast induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(10):A1631.
- [16] Wang Y, Bai L, Lin Y, et al. Demonstration of an add-on effect of probucol and cilostazol on the statin-induced anti-atherogenic effects[J]. *Histol Histopathol*, 2014, 29(12):1593-1600.
- [17] Zhang Z, Jiang S, Liu Z, et al. Directed self-assembled nanoparticles of probucol improve oral delivery: fabrication, performance and correlation[J]. *Pharm Res*, 2014, 31(9):2266-2275.
- [18] 岳蕴华, 白旭东, 张小宁, 等. 普罗布考联合阿托伐他汀对脑梗死患者血清 hs-CRP、ox-LDL、MMP-9 水平及颈动脉斑块的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(11):641-645.
- [19] Santos DB, Colle D, Moreira EL, et al. Probucol, a lipid-lowering drug, prevents cognitive and biochemical changes in mice[J]. *Neuroscience*, 2015, 284(12):590-600.

(收稿日期:2016-06-27 修回日期:2016-08-08)

(编辑:胡晓霖)